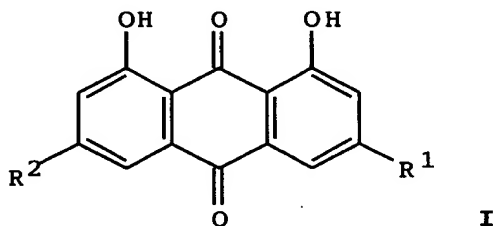


Bibliographic Information

Stabilizers for pharmaceutical pastes. (Nitto Electric Industrial Co., Ltd., Japan). Jpn. Kokai Tokkyo Koho (1984), 4 pp. CODEN: JKXXAF JP 59130809 A2 19840727 Showa. Patent written in Japanese. Application: JP 83-4878 19830115. CAN 101:198211 AN 1984:598211 CAPLUS (Copyright 2001 ACS)

Abstract

Pharmaceuticals in topical formulations containing rubber adhesives are stabilized by hydroxyanthraquinones I (R¹ = alkyl, hydroxymethyl, or carboxyl; R² = H, OH, or lower alkoxy). Thus, styrene-butadiene-styrene rubber 43 and natural rosin 25 parts were kneaded 20 min at 150°, and 3 parts emodin [518-82-1] was added, followed by polybutene 5, liq. paraffin 7, TiO₂ powder 6, and talc 5 parts to obtain a paste. Stabilities of monoglycol salicylate [87-28-5], nonyl vanillylamide [2444-46-4], and diphenhydramine [58-73-1] in this paste were demonstrated.

**Patent Classifications**

IPC: A61K009-70. Additional IPC: A61K047-00.

Indexing -- Section 63-6 (Pharmaceuticals)

Ointments

(pastes, hydroxyanthraquinone derivs. as stabilizers for)

Pharmaceuticals

(topical, pastes, hydroxyanthraquinone derivs. as stabilizers for)

518-82-1

Role: BIOL (Biological study)

(pharmaceutical topical paste contg.)

58-73-1

87-28-5

2444-46-4

Role: PROC (Process)

(stabilization of, by emodin in topical pharmaceutical paste)

Supplementary Terms

10 日本国特許庁 (JP)

11 特許出願公開

12 公開特許公報 (A)

昭59-130809

51 Int. Cl.³

識別記号

庁内整理番号

43 公開 昭和59年(1984)7月27日

A 61 K 9 70

7057-4 C

A 61 K 47 00

7057-4 C

発明の数 1

審査請求 有

(全 4 頁)

③ 粘着性貼付製剤用膏体

72 発 明 者 佐々木廣昭

茨木市下穂積 1 丁目 1 番 2 号 日

東電気工業株式会社内

① 特 願 昭58-4878

② 出 願 昭58(1983)1月15日

71 出 願 人 日東電気工業株式会社

④ 発 明 者 澤口希能

茨木市下穂積 1 丁目 1 番 2 号

茨木市下穂積 1 丁目 1 番 2 号 日

74 代 理 人 弁理士 高島一

東電気工業株式会社内

明 細 書

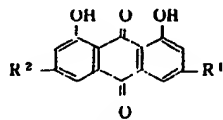
1. 発明の名称

粘着性貼付製剤用膏体

2. 特許請求の範囲

(1) ゴム系粘着性物質よりなる膏体に、オキシアントラキノン化合物を配合してなる粘着性貼付製剤用膏体。

(2) オキシアントラキノン化合物が、一般式



(式中、R¹ は低級アルキル基、ヒドロキシメチル基又はカルボキシ基を、R² は水素原子、水酸基又は低級アルコキシ基を示す。)で表わされる化合物である特許請求の範囲第(1)項記載の膏体。

3. 発明の詳細な説明

本発明は粘着性貼付製剤用の膏体及びこの膏体を使用した粘着性貼付製剤に関する。更に詳しくは本発明は、粘着性貼付製剤用として使用される

粘着性物質よりなる膏体の改良及び当該改良された膏体に更に薬物を配合してなる粘着性貼付製剤に関する。

従来、外皮に投与する薬物は殺菌剤、消毒剤、皮膚刺激剤などの外皮、その下部組織に局所的に作用させることを目的とするものであった。しかし、近年全身作用を有する薬物を外皮より投与する試みがなされており、種々の薬物の外皮投与が提案ないし試みられている。

薬物の外皮投与は、たとえば粘着性物質よりなる膏体に薬物を配合した粘着性貼付製剤の形態で行われているが、粘着性物質よりなる膏体、特に、ゴム系粘着性物質よりなる膏体に薬物を配合した製剤を長期保存した場合、薬物の分解、揮散などにより当該製剤による治療効果が著しく低下する傾向がある。

ところで、薬物の揮散、光分解はアルミニウムラミネート包装等によつて密封、遮光することによつてこれを防止することができるけれど、ゴム系粘着性物質よりなる膏体に配合された薬物、と

りわけフェノール性水酸基含有化合物、アミン系化合物などは、アルミニウムラミネート包装によつても薬物の分解がいせんとし進行し、2-3年の貯蔵によつて使用に耐えなくなるものも少なくない。特に、消炎鎮痛剤としてのサリチル酸メチル、サリチル酸モノグリコール等のサリチル酸誘導体、カブサイシン、ノニルパニリルアミト、トウカラシエキス等の皮膚刺激剤、ソフエンヒドラミン等のエタノールアミン系抗ヒスタミン剤、d-α-トコフェロール等のビタミンE等の経日による含量低下が著しい。

従つて、薬物を配合しても当該薬物の分解が進行しない粘着性物質よりなる膏体ないし、粘着性貼付製剤の開発が望まれている。

かかる実情下に、本発明者らは種々研究を重ねてきたところ、ゴム系粘着性物質よりなる膏体に、オキシアントラキノン化合物を配合しておけば、当該膏体に薬物を配合しても薬物が分解することなく安定に存在することを見出した。

本発明はかかる新発見に基づいて完成されたも

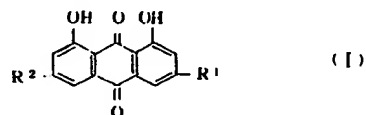
のであり、ゴム系粘着性物質よりなる膏体に、オキシアントラキノン化合物を配合してなる粘着性貼付製剤用膏体、当該膏体にさらに薬物を配合してなる粘着性貼付製剤に関する。

ゴム系粘着性物質としては、ゴム系粘着性貼付製剤用の膏体として従来から使用されているジエン系高分子化合物、具体的には天然ゴム、合成ゴム、これらの混合物などがあげられる。合成ゴムとしては、スチレン-イソプレン-スチレンブロック共重合体ゴム、スチレン-ブタジエンゴム、ポリブタジエンゴム、ポリイソプレンゴム、ブチルゴム、シリコーンゴムなどがあげられる。

ゴム系粘着性物質よりなる膏体中には、さらに第三成分としてテルペン系樹脂、石油系樹脂などの粘着付与剤、流動パラフィン、動植物油（たとえば、オリーブ油、大豆油、牛脂、トン脂）、ポリブテン、低級インブレン、ワックスなどの接着力・保持力調整剤、酸化チタン、酸化亜鉛、メタケイ酸アルミニウム、硫酸カルシウム、リン酸カルシウムなどの充填剤、水及び乳化剤（たとえば、

ソルビタンモノオレエート、ラウリルスルホン酸ナトリウム）、乳化助剤（たとえば、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸アルミニウム）などを配合してもよい。

本発明にて用いられるオキシアントラキノン化合物としては、例えば、一般式



（式中、 R^1 は低級アルキル基、ヒドロキシメチル基又はカルボキシメチル基を、 R^2 は水素原子、水酸基又は低級アルコキシ基を示す。）で表わされる化合物があげられる。

一般式(I)において、 R^1 で示される低級アルキル基としてはメチル、エチル、 n -プロピル、 iso -プロピル、 n -ブチルなどの炭素数1-4のもの、就中メチルが好ましく、低級アルコキシ基としては、メトキシ、エトキシ、 n -プロポキシ、 iso -プロポキシ、 n -ブトキシ等の炭素数1-4のもの就中メトキシが好ましい。

化合物(I)としては、天然物由来のものが好ましく、たとえば、クリソファノール(chrysophanol)、エモジン(emodin)、レイン(rhein)、クリソファノールアンソロン(chrysophanol anthron)、アロエエモジン(aloe-emodin)、エモジン-モノメチルエーテルなどが例示される。

オキシアントラキノン化合物は、これを含むる植物あるいは当該植物のエキスの形態で用いてもよい。オキシアントラキノン化合物含有植物としては、ダイオウ属(Rheum)、キンギン属(Runx)、タデ属(Polygonum)などがあげられ、これらの根、根茎等特に含量が高く、代表的植物としては *Pheum palmatum* LINNE var *tanguticum* MAXIM (根を鉋紋大黃)、*Rheum officinale* BQILL (根を唐大黃)、*Rheum undulatum* LINNE (和大黃)、*Polygonum multiflorum* THUNB (何首烏)などがあげられ、これらは乾燥粉末、特に100メッシュ以下の粉末として用いられる。

かかる植物のエキスとしては、水、アルコール（メタノール、エタノール、プロパノール）、ケ

トン(アセトン、メチルエチルケトン)等の溶媒による抽出物の乾燥エキスの粉末、乱中100メッシュ以下の粉末が用いられる。

オキシアントラキノン化合物は、ゴム系粘着性物質に対して0.001w/w%~5w/w%程度、好ましくは0.02w/w%~2w/w%の割合で、含有剤物の場合には0.01w/w%~10w/w%程度、好ましくは0.02w/w%~5w/w%の割合で、また植物エキスの場合には0.002w/w%~8w/w%程度、好ましくは0.005w/w%~4w/w%程度の割合で配合される。

本発明の膏体は、外皮に適用しうる薬物を配合することによつて粘着性貼付製剤に製剤化することができる。而して、本発明に係る膏体を使用した粘着性貼付製剤は、そこに配合された薬物が分解されることなく安定に保たれるという効果を得る。

本発明の膏体に配合される薬物は粘着性貼付製剤化して投与されうる薬物であれば特に制限はなく、たとえば経皮吸収性薬物(ただし、経皮吸収

助剤などの助けによつて経皮吸収されるものである)もよく、また局所性薬物、全身性薬物のいずれでもよい。皮膚疾患治療用薬物、皮膚刺激性薬物、不定愁訴治療用薬物などがあげられる。特に、フェノール性水酸基含有化合物、アミン系化合物などは、従来の粘着性物質よりなる膏体中における含鼠低下が著しいので、本発明膏体はかかる薬物を製剤化する場合に特にその意義がある。フェノール性水酸基含有化合物としては、たとえばサリチル酸誘導体(サリチル酸モノグリコール、サリチル酸メチルなど)、ビタミンE及びその誘導体、カプサイシンなどがあげられ、またアミン系化合物としてはジフェニヒドラミンなどのエタノールアミン系抗ヒスタミン薬物、クロルフェニラミンなどのエチレンジアミン系抗ヒスタミン薬物、リドカインなどがあげられる。その他の薬効成分としては、たとえばメントール、d-カンファー、チモール、d-ボルネオールなどの感冷性皮膚刺激性薬物、イントメタシン、シクロフェナクナトリウムなどの非ステロイド系抗炎

症性薬物、デキサメタゾン、ベタメタゾンなどのステロイド系抗炎症剤、クロルヘキシジンジグリコネート、アクリノール等の殺菌剤、トウガラシエキス、ノニル酸パニルアミド、カプサイシン、シヨウキヨウエキス、カンタリスチンキ、カンタリジンなどの温感刺激性皮膚刺激性薬物、シコン、トウキなどの生薬類などがあげられる。

なお、本発明粘着性貼付製剤を調製するにあつてはゴム系粘着性物質に、まず薬物を添加した後オキシアントラキノン化合物を添加してもよいことはいふまでもない。

また、本発明粘着性貼付製剤は、血管、布、プラスチックフィルム等の支持体に展延して用いられる。

以下に実施例及び実験例を示して本発明をより具体的に説明するが、本発明はこれらに限定されるものではない。

なお、以下の記載において「部」とあるは「重量部」を意味する。

実施例1

スチレン-ブタジエン-スチレンゴム48部と天然ロジン25部を、150℃に保持されたビーカーで20分間練り、これにエモジン3部を加えて混合し、10分間混練する。次にポリブデン5部、流動パラフィン7部、酸化チタン粉末6部、タルク5部を添加し、10分間混練して粘着性貼付製剤用膏体を得る。

実施例2

実施例1で得られた膏体に、90℃にてさらにサリチル酸モノグリコール5部、ノニル酸パニルアミド0.02部、ジフェニヒドラミン0.8部を加え5分間混練することによつて得たものを布の上に0.2mmの厚みに展延して粘着性貼付製剤を得る。

実施例3

実施例1の処方において、エモジンの代りに樟大黃を配合したものをを用いて実施例1及び2に準ずる手段にて粘着性貼付製剤を得る。

実施例4

実施例1の処方において、エモジンの代りに何

第1表 薬物の分解率(%)

薬物	薬物の分解率(%)			
	実施例2	実施例3	実施例4	比較例1
サリチル酸 モノグリコール	6.8	19.8	16.3	39.7
ノニル酸 パニルアミド	9.8	22.5	19.7	41.8
ジフェン ヒドラミン	9.5	25.9	17.4	59.5

首尾を配合したものを用いて、実施例1及び2に準ずる手段にて粘着性貼付製剤を得る。

比較例1

実施例1の処方からエモジンを除き、実施例1及び2に準ずる手段にて粘着性貼付製剤を得る。

実施例1

実施例2、3及び比較例1で得た製剤をアルミニウム-ポリエステルラミネート包装材にて遮光、密封包装して40℃にて8ヶ月間保存した場合の薬物の分解率(%)を調べ、その結果を第1表に示した。

以下余白

特許出願人 日東電気工業株式会社

代理人 井理士 高橋

